

UNIVERSITE de CLERMONT-FD

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE**

ANNEE 1969

N° 42

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)
par

L E N A T Alain
né le 26 juin 1940
à MURAT (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1969

A PROPOS DU SYNDROME DE BJORK :
ETUDE D'UNE OBSERVATION
DE CARCINOIDE DE L'OVAIRE

Président	: M. GERMAIN	Professeur
Membres du Jury	: M. DASTUGUE	Professeur
	M. DELAGE	Professeur
	M. LACOSTE	Chef de Travaux

UNIVERSITE de CLERMONT-FD

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE**

ANNEE 1969

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)
par

L E N A T Alain
né le 26 juin 1940
à MURAT (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1969

A PROPOS DU SYNDROME DE BJORK :
ETUDE D'UNE OBSERVATION
DE CARCINOIDE DE L'OVAIRE

Président	: M. GERMAIN	Professeur
Membres du Jury	: M. DASTUGUE	Professeur
	M. DELAGE	Professeur
	M. LACOSTE	Chef de Travaux



UNIVERSITE de CLERMONT

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

Doyen	: G. MEYNIEL	Doyen honoraire	: M. CUVELIER
Assesseur	: M. COULET	Directeur honoraire	: M. MERLE
		Professeurs honoraires	: Mme BLANQUET, MM. BUREAU, POMME

=====

I - PROFESSEURS TITULAIRES

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	Chimie biologique et pharmacodynamie
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGER	Chimie analytique
BERGERON	Pathologie médicale
COULET	Botanique et Microbiologie
CUVELIER	Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	Biochimie médicale
DAUPHIN	Chimie pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	Anatomie pathologique
FEBVRE	Pharmacie galénique
GERMAIN	Clinique chirurgicale B
GRAS	Clinique médicale A
JACQUEMET	Technique chirurgicale
JALLUT	Sémiologie médicale
LATAIX	Pathologie chirurgicale
MERCIER	Anatomie
MEYNIEL	Biophysique médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PETIT	Médecine légale et Médecine sociale
POROT	Clinique neurologique et psychiatrique
POURRAT	Matière médicale
Mlle RAMPON	Thérapeutique
ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique médicale B
THIEBLOT	Physiologie
THOMAS	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
TRONCHE	Pharmacie chimique
TURCHINI	Histologie et Embryologie
VAURS	Bactériologie et Hygiène
WILLEMIN-CLOG	Clinique médicale infantile



Digitized by the Internet Archive
in 2026

II - PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

M. CHAMPEIX	Médecine légale et Médecine du Travail
M. VIALLET	Electro-Radiologie

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ALFIERI	Biophysique médicale
CLUZEL	Bactériologie
DUCHENE-MARULLAZ	Physiologie
MENUT	Pédiatrie et Puériculture

IV - MAITRE DE CONFERENCES AGREGES

Mle CHATONIER	Chimie minérale et Minéralogie
Mme GAILLARD	Physique pharmaceutique
Mme MOINADE	Médecine générale et Thérapeutique
M. PIGNIDE	Médecine générale
Mme POURRAT	Botanique
M. VENRIES DE LAGUILLAUMIE	Anatomie Pathologique

V - AGREGES

MM. FOURRIER	Orthopédie
HOUDARD	Chirurgie générale
JANNY	Neuro-Chirurgie
RENARD	Pneumo-Phtisiologie
TOURNILHAC	Neurologie et Psychiatrie

VI - DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

MM. MALET	Histologie et embryologie
MARCHEIX	Médecine générale et Thérapeutique
PLAGNE	Cancérologie

Attaché principal : M. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation, ni improbation.
(Délibération en date du 6 juin 1956).

=====

A ma femme

qui a vécu mes études médicales,
compagne des bons et des mauvais jours,
en témoignage de mon amour.

A ma fille Isabelle

A mes parents

Leurs sacrifices ont permis mes études,
Leur travail et leur droiture sont pour moi
des exemples, avec toute mon affection.

A ma belle-mère

Très filialement.

En souvenir de mon beau-père

Trop tôt disparu, il n'a pu voir la fin de
mes études.

A mes frères et soeurs

En témoignage de toute mon affection.

A tous mes parents.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur GERMAIN

Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-45
Officier des Palmes Académiques

*Très sensible à l'honneur
qu'il nous a fait d'accep-
ter la présidence de notre
thèse, nous le prions de
trouver ici nos remercie-
ments et l'expression de
notre profond respect.*

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur DASTUGUE

Professeur de Biochimie Médicale
Docteur en Médecine et Pharmacie
Docteur ès Sciences
Biologiste des Hôpitaux
Lauréat de l'Académie de Médecine et de l'Académie des Sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques
Officier de l'Ordre National du Mérite.

Nous avons bénéficié de son enseignement. Nous le prions de trouver ici nos vifs remerciements pour ses conseils et la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

Monsieur le Professeur DELAGE

Professeur d'Anatomie Pathologique
Biologiste des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Nous tenons à lui exprimer notre gratitude pour avoir contribué à l'élaboration de ce travail et accepté de faire partie de ce jury.

Monsieur le Docteur LACOSTE

Chef de Travaux.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour la considération qu'il nous a témoignée et l'aide apportée ici.

Monsieur le Docteur MARCHEIX

Maître de Conférences Délégué
(Médecine Générale)

*Nous avons suivi avec bēnē-
fice son enseignement.*

*Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre gratitude.*

Au Docteur THOMAS

Chirurgien de l'Hôpital de RIOM.

Il m'a guidé tout au long de mes études. Son sens clinique et sa considération très humaine du malade sont pour moi des exemples.

Il a inspiré ce travail.

A tous mes amis de l'Hôpital de RIOM

Au Docteur MAGNE

Son aide et sa gentillesse souriante m'ont soutenu au cours de mes études.

*A mes amis des Equipes Mobiles du
Centre de Transfusion Sanguine*

En toute amitié.

*A tous mes amis,
particulièrement
à Monsieur JOANNY, Pharmacien
au Docteur BELIN, de St-Eloy-les-Mines*

A Monsieur RAGONNAUD

pour sa contribution à l'élaboration de ce travail
(partie photographique)

P L A N

=====

INTRODUCTION

I - LES TUMEURS ARGENTAFFINES

- . Morphologie macroscopique
- . Histologie
- . Localisation
- . Carcinoïdes ovariens primitifs.

II - LE SYNDROME DE BJORK

- . Première observation :
CARCINOÏDE DU GRELE.
Description du syndrome à
propos de cette observation.
- . Deuxième observation :
CARCINOÏDE DE L'OVAIRE
 - Observation clinique et
compte-rendu opératoire
 - Compte-rendu anatomo-
pathologique
 - Discussion.

III - CYCLE DE LA SEROTONINE

- . LA SEROTONINE
- . LA BRADYKININE

IV - TRAITEMENT & PRONOSTIC

CONCLUSION

INTRODUCTION

La découverte d'un carcinoïde dans le parenchyme ovarien évoque l'idée de métastase d'une tumeur de même nature implantée dans le tube digestif sous-diaphragmatique.

On sait en effet, depuis les travaux de P. MASSON, que ce type de néoplasme se développe à partir des cellules argentaffines de KULTSCHITZKY essentiellement rencontrées dans les glandes intestinales de LIEBERKUHN et théoriquement absente de la gonade féminine.

Le problème des carcinoïdes peut s'envisager sous trois aspects :

- soit qu'ils proviennent directement de cellules de CIACCIO-MASSON (ou cellules argentaffines de KULTSCHITZKY) ectopiques.

- soit de dysembryomes simplifiés dans lesquels les cellules de CIACCIO-MASSON sont bien mis en évidence.

- soit qu'ils soient métastatiques.

Il existe donc des carcinoïdes primitifs de l'ovaire. Ils présentent la double particularité d'être extrêmement rares et de ne posséder aucun tableau clinique bien spécifique.

Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif sont maintenant connues. C'est leur sécrétion endocrine qui en fait l'intérêt, plus que le problème de leur malignité propre qui est d'ailleurs atténuée.

Le syndrome carcinoïdien est bien étudié depuis le cas princeps de BJORK - AXEN - THORSON - WALDENSTROM en 1952, confirmé depuis par de nombreuses publications montrant que l'hypersécrétion tumorale fait toute la gravité de la maladie.

Les tumeurs carcinoïdes, sécrétantes ou non, ont été retrouvées sur les glandes annexes du tube digestif, les bronches, le testicule et l'ovaire. Les carcinoïdes de l'ovaire sont en fait très rares (24 cas) et plus encore ceux s'accompagnant d'un syndrome carcinoïdien (9 cas)(34).

Nous avons pu récemment observer un cas de carcinoïde primitif de l'ovaire, associé à un syndrome de BJORK, incomplet il est vrai, mais qui mérite d'être rapporté.

Après avoir rappelé l'aspect historique de ce sujet, nous situerons les carcinoïdes de l'ovaire dans le cadre des tumeurs argentaffines.

Ensuite notre première observation d'un cas de carcinoïde du grêle nous permettra de décrire le syndrome de BJORK.

La partie suivante comportera l'analyse d'une observation de carcinoïde de l'ovaire, et nous rechercherons les éléments cliniques et biologiques du syndrome de sécrétion endocrine.

Un chapitre sera consacré à l'étude du cycle de la sérotonine, de ses variations pathologiques et des conséquences physiologiques.

Nous terminerons en envisageant le traitement et le pronostic des carcinoïdes de l'ovaire.

I - LES TUMEURS ARGENTAFFINES

Les propriétés sécrétoires des cellules argentaffines n'ont été découvertes que longtemps après leur description morphologique.

C'est une sécrétion que l'on sait générale aux cellules du règne animal depuis les travaux de ERSPAMER. Ces cellules servent d'accessoire salivaire dans les espèces primitives, et d'accessoire digestif chez les animaux plus différenciés et chez l'homme.

La première description d'une telle tumeur peut être attribuée à LANGHANS en 1867. En 1888, LUBARCH en fait une première étude morphologique complète. Il remarque la différence essentielle qui existe entre ces tumeurs et les autres tumeurs du tractus digestif.

En 1907 OBERNDORFER constate l'absence relative de malignité de ces néoplasmes et les nomme "carcinoïde" (Karzénnoïde).

C'est en 1914 que P. MASSON a pu prouver l'identité des éléments des tumeurs

argentaffines avec les cellules KULTSCHITZKY qui tapissent normalement le fond des glandes de LIEBERKHUHN et mettre en évidence la propriété spécifique fondamentale de ces cellules : l'argentaffinité.

A partir de 1940, O'CONNORD et ZUCKER démontrent la présence dans le sang d'un principe vaso-constricteur que RAPPORT dénomma sérotonine, qui n'est autre que la 5 - hydroxytryptamine, substance chimique de formule relativement simple, dérivée du tryptophane par oxydation et décarboxylation.

Et BJORK et Coll. en 1952, décrit un syndrome particulier, inconstant, qui n'apparaît que dans les cas de tumeurs argentaffines très développées.

Parmi les tumeurs carcinoïdes, celles qui se développent au niveau de l'intestin grêle méritent une place privilégiée puisqu'elles sont le plus fréquemment à l'origine du syndrome carcinoïdien.

Les carcinoïdes sont des tumeurs résultant de la prolifération des cellules chromo-argentaffines de la paroi digestive ou cellules de KULTSCHITZKY - MASSON.

Les tumeurs de l'ovaire peuvent être classées en quatre variétés macroscopiques :

- tumeurs kystiques, végétantes ou non.
- tumeurs solides.
- tumeurs mi-solides, mi-kystiques.
- tumeurs dysembryoplasiques.

Le carcinoïde de l'ovaire, en fait, se retrouve toujours sur un dysembryome kystique.

MORPHOLOGIE MACROSCOPIQUE

Les carcinoïdes du grêle se présentent sous deux formes caractéristiques.

La première est une forme pédiculée, généralement pluricentrique, de coloration rouge foncée ou noire.

La taille va de celle d'un grain de maïs, et c'est alors une découverte d'autopsie, à celle d'une noix, pouvant dans ce cas donner des signes cliniques d'invagination.

La tumeur s'insère sur une paroi présentant une double rétraction en étoile autour du pédicule et en éventail dans le méso-correspondant. Un ganglion satellite, souvent aussi gros que la tumeur, représente le sommet de l'éventail.

A la coupe, la coloration de la tumeur et du ganglion est rose. Cette couleur peut être masquée dans la tumeur par des accidents évolutifs qui sont surtout des infarctissements veineux. Il n'y a pas de fasciculation.

La seconde forme est une tumeur intra-pariétale d'assez petite taille qu'on reconnaît radiologiquement, chirurgicalement et macroscopiquement grâce à son stroma fibreux blanc rétracté. Ce stroma provoque à la fois une rétraction fibreuse du méso-correspondant et de la circonférence du grêle.

La tumeur en elle-même ne se reconnaît guère. Au contraire, le ganglion satellite correspondant au sommet de l'éventail, est rose, homogène, encéphaloïde, non

fasciculé, et bien visible.

HISTOLOGIE

Microscopiquement, la structure est assez polymorphe avec deux caractères communs aux divers carcinoïdes :

- d'une part les critères cellulaires de malignité sont peu apparents : les atypies nucléo-protoplasmiques et les anomalies des mitoses sont rares.

- d'autre part, les cellules s'agencent en cordons plus ou moins larges, ou parfois en tube, bordés par des capillaires sanguins vers lesquels s'orientent les granules sécrétoires.

Les granulations des cellules sont douées d'un pouvoir d'argento-réduction qui les caractérise.

Il faut cependant insister sur certains caractères propres à ces tumeurs.

La disposition cordonnale ou tubulée des cellules d'abord.

En cas de structure en cordon, la disposition est cylindrique, palissadique, avec orientation des granules à la périphérie des cordons et présence de cellules polyédriques chromophobes dans le centre avec parfois des gouttelettes de mucus.

Dans la forme tubulée cette disposition devient systématique.

D'autre part, l'envahissement du tissu voisin est très particulier. Il y a

en premier lieu l'envahissement cellule par cellule entre les faisceaux musculaires.

Ensuite l'envahissement nerveux préférentiel dans le plexus de MEISSNER et dans le plexus d'AUERBACH, ce dernier étant littéralement injecté par ces éléments cellulaires isolés.

Dans le réseau lymphatique sous-séreux, drainé par le ganglion lymphatique enfin, ce dernier étant très vite occupé par les cellules néoplasiques.

Le caractère argento-réducteur des granulations n'existe que dans certains stades évolutifs de la cellule, et la quantité de ces grains n'est donc pas proportionnelle au syndrome clinique et à sa traduction biologique.

Enfin, les métastases se font selon le mode portal, c'est-à-dire hépatique.

LOCALISATION

Pour ce qui est de la localisation, si les tumeurs carcinoïdes du grêle peuvent théoriquement se trouver à n'importe quel niveau du tube digestif sous-diaphragmatique, on ne le rencontre en réalité qu'au niveau de l'iléon, avec une fréquence croissante à mesure qu'on approche de la valvule de BAUHIN.

GEFFROY (22) dans un ensemble de 9 tumeurs carcinoïdiennes du grêle rapporte:

- 8 tumeurs iléales, dont 5 à la partie terminale.

- 1 tumeur jéjunale, ce qui est fort rare.

CARCINOIDES OVARIENS PRIMITIFS

Les carcinoïdes ovariens peuvent être :

- soit dus à des cellules ectopiques de CIACCIO-MASSON ,

- soit métastatiques d'une tumeur de la partie terminale du grêle,

- soit enfin des carcinoïdes primitifs développés sur des dysembryomes simplifiés.

Nous avons retrouvé seulement 24 cas de carcinoïdes primitifs de l'ovaire dans les différentes publications et nous les présentons dans le tableau ci-contre.

CARCINOIDES PRIMITIFS DE L'OVAIRE

N°	AUTEURS	Année	Age	NATURE DE LA TUMEUR
1 & 2	STEVART, WILLIS et DE SARAM	1939	68 & 48	KYSTE dermoïde dans les 2 cas
3	GABRILOVE	1941	29	Kyste dermoïde
4	HARTZ	1945	20	Tératome - Anhémoïdome
5	BLACKWELL, DOCKERTY, MASSON & MUSSEY	1945	59	Kyste dermoïde bilatéral (carcinoïde à gauche)
6	MITCHELL, DIAMOND	1949	63	Kyste tordu
7	HUGHESDON	1955	69	Tumeur solide
8	FALKMER	1956	39	Kyste dermoïde
9	MARTIN, FEROLDI, CABANNE	1956	72	Kyste dermoïde tordu
10	SAUER, DEARTING, FLOCK, WAUGH, DOCKERTY, ROTH	1958	58	Tératome
11	CUEDJ, LAFFARGUE, MANNOIN, PIERI	1958	60	Tératome
12	THORSON, HANSON, PERON, SODENSTROM, WALDENSTROM, WINBLAD, WULFF	1958	60	Tératome
13 & 14	BETSON, GOLDEN	1959	51 & 56	Kyste dermoïde dans les 2 cas

15	EVANS, HARRIS, Mc DOUGALL	1959	62	Kyste dermoïde
16	NISSSEN	1959	43	Kyste dermoïde
17	KEPHART, JACKSON, GAYLOR	1960	60	Tératome
18	TORVIK	1960	69	Tératome
19	KELLEY, SCULLY	1961	64	Kyste dermoïde
20	BANCROFT, O'BRIEN, TICKNER	1964	73	Tératome
21	ELLIS	1965	58	Tumeur solide
22	KOVEN, DOLLINGER, NAPEL	1968	32	Tératome
23	BAYER, KOLMAR, DOUKAS	1968	58	Tumeur solide
24	MOUCHET, GUIVARC'H, VOINCHET	1968	65	Tératome
25	LENAT	1969	38	Tératome

II - LE SYNDROME DE BJORK

Première

observation : CARCINOÏDE DU GRELE

La première partie de ce chapitre nous permet de présenter notre observation N° 1.

Il s'agit d'une malade atteinte d'un carcinoïde du grêle avec poussées vaso-motrices.

A la suite de cela nous décrirons les principaux signes du Syndrome de BJORK.

Madame J. a actuellement 64 ans. Elle a eu 8 enfants et était en excellente santé.

En juillet 1963, à l'occasion d'un séjour à la mer, apparaissent des troubles vaso-moteurs au niveau de la face, qui disparaissent et reviennent alternativement dans les jours qui suivent.

Parallèlement, s'établit une certaine lassitude.

Septembre 1963, elle consulte pour troubles digestifs subocclusifs. L'abdomen est ballonné, mais les examens radiologiques ne permettent pas de conclure.

Le diagnostic est en attente et tout rentre dans l'ordre après quelques jours de diète.

En février 1964, apparition de signes cardiaques, d'abord discrets, puis nécessitant une consultation en cardiologie : insuffisance ventriculaire droite qui n'est rattachée à aucun contexte clinique. La tension est modérément élevée (16 - 17 maxi).

Ensuite s'installe une phase de troubles digestifs avec anorexie, et diarrhées pénibles, abondantes, ne réagissant pas aux thérapeutiques habituelles. Ce qui se traduit par une perte de poids très importante (68 → 45 kgs).

En juillet 1964, légère amélioration, mais on remarque une modification des téguments principalement au niveau de la face.

Juillet 1965, infiltration rouge de la face, oedème des membres inférieurs, diarrhées, respiration courte, rapide, tachycardie. Asthénie très grande.

Consultation à Lyon Dr. P..... devant l'histoire de cette malade on envisage le diagnostic de carcinoïde du grêle.

Un dosage du 5 H I AA donne un résultat très positif à 70 mg/24 h. Mise sous traitement.

Actuellement la malade va mieux, pèse 55 Kgs, les signes cliniques sont atténués, et elle peut s'occuper de sa maison.

Les résultats des différents do-

sages de 5HIAA au cours des dernières années ont été : 70 mg, 120, 128, 250, puis 70 mg (taux actuel).

Il a été difficile d'établir ces fragments d'observations, cette malade vivant dans un milieu para-médical. Elle ignore la réalité de son atteinte, mais inquiète de son état, elle n'accepte guère de se livrer.

Cette observation, très caractéristique, permet la description du syndrome de BJORK.

Le flush est un signe presque pathognomonique du syndrome carcinoïdien permettant à lui seul d'envisager le diagnostic. On entend par ce terme de consonance anglo-saxonne, la poussée vaso-motrice brève et intense qui est un élément essentiel du syndrome.

Au début il s'agit d'une simple rougeur du visage, plus ou moins importante, apparaissant brutalement, et durant quelques minutes. La discrète cyanose et la pâleur qui lui font suite permettent de distinguer ce flush des bouffées de chaleur de la ménopause qui sont alors classiquement évoquées.

Donc, sur ce fond permanent de pâleur-cyanose, surviennent des orages vaso-moteurs. La poussée peut atteindre le visage, le cou, la partie supérieure du thorax et les épaules, en restant le plus souvent localisée au visage.

Le flush est variable dans son intensité, mais sa durée n'excède pas le plus souvent quelques minutes.

Ces épisodes sont accompagnés d'une sensation de chaleur plus ou moins violente au niveau des zones intéressées.

Une tachycardie apparaît en même temps que la bouffée vaso-motrice, et disparaît avec elle, et on a noté dans certains cas des modifications tensionnelles et des lipothymies à la phase de pâleur.

Cette poussée vaso-motrice est soit spontanée, soit provoquée par des facteurs psychologiques : un repas, l'ingestion d'alcool - EVANS - (17), la station debout - WALDENSTROM (54) et aussi par la palpation de la tumeur - MOUCHET (34) ou sa manipulation per-opératoire - KEPHART (29).

Les troubles digestifs sont avec le flush, le signe le plus constant du syndrome de BJORK. Il s'agit d'une diarrhée abondante, parfois d'un syndrome dysentérique avec borborygmes, crampes abdominales.

Ces troubles sont dus à une hyper-sécrétion hormonale.

Les lésions cardiaques seraient également assez constantes dans ce syndrome. Elles sont à très grande prédominance droite et les premiers malades décrits ayant une localisation gauche avaient une communication intracardiaque.

Mais ROBERTS et SJOERDSMA (41) rapportent trois cas de carcinoïde du grêle avec atteinte bilatérale du coeur sans anomalie congénitale. (vérification d'autopsie).

Ces lésions associent une insuffisance tricuspидienne et une sténose pulmonaire, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite.

Les souffles généralement faibles et difficilement perçus, augmentent au cours d'une poussée vaso-motrice.

Les jugulaires turgercentes, parfois battantes et le foie pulsatile, complètent fréquemment le tableau.

La radiographie permet parfois d'apprécier l'hypertrophie ventriculaire droite, confirmée par l'électro-cardiogramme.

D'autre part, SCHWABER et LUKAS auraient noté une hypertonie myocardique due à la sérotonine, et qui pour eux serait responsable des insuffisances cardiaques observées dans ces syndromes.

Les lésions cardiaques sont définitives et évoluent pour leur propre compte.

On a encore décrit dans les syndromes de BJORK, d'autres signes qui sans être pathognomoniques sont à rechercher.

L'aspect pellagroïde du visage, pouvant également se retrouver aux membres inférieurs, comme c'est le cas pour Mme J... dans l'observation rapportée plus haut.

Ces lésions seraient dues à une avitaminose PP provoquée par la déviation du tryptophane vers la synthèse de la sérotonine.

Après WALDENSTROM (54), A. MOUCHET (34) signale comme caractéristique du syndrome une fibrose péritonéale qui interdit toute péritonisation per-opératoire et une fibrose rétro-péritonéale sans retentissement rénal.

Plus fréquents semblent être les signes respiratoires à type dyspnée, de crises asthmatiformes.

Ces troubles respiratoires seraient également en rapport avec une hyper-sérotoninémie.

On a signalé parfois des troubles psychiques, difficiles à retrouver et pas constants.

Observation : CARCINOÏDE DE L'OVAIRE :

Dans cette seconde partie, nous rapporterons notre observation de carcinoïde de l'ovaire et nous rechercherons quels sont les signes cliniques que l'on peut rapporter au syndrome.

OBSERVATION CLINIQUE :

Madame P., âgée de 38 ans, tient un commerce et a une vie active.

Début 1968, elle est amenée à consulter son médecin traitant pour des troubles de l'abdomen : sensation plus ou moins douloureuse de pesanteur avec troubles du transit, plutôt à type diarrhées. La malade présente aussi une dysménorrhée.

L'examen de l'abdomen n'apporte pas de renseignements particuliers. A l'examen gynécologique, on perçoit un kyste ovarien droit, de la taille d'une petite orange.

La malade est gênée par une asthénie qui s'est installée progressivement et qu'elle ressent dans son travail. De plus, elle signale des "bouffées de chaleur". En poussant l'interrogatoire on se rend compte que ces phénomènes existent déjà depuis longtemps, 2 - 3 ans au moins, mais leur relative rareté n'a pas étonné la malade : ces troubles ont été mis sur le

compte d'une ménopause un peu précoce.

Ce sont des poussées vasomotrices avec rubéfaction du visage, du cou, des épaules, obligeant la malade devant une sensation de chaleur soudaine, à s'interrompre, à poser un vêtement, à ouvrir la fenêtre.

Toutes ces poussées n'ont pas la même intensité : de discrètes elles sont devenues gênantes et elles apparaissent maintenant au rythme d'une à deux par semaine. Elles laissent à la malade dans leur intervalle, un teint pâle presque bleuté.

Un traitement symptomatique de ces différents troubles n'amène aucune amélioration, et son médecin l'adresse en consultation chirurgicale pour kyste de l'ovaire, la symptomatologie de ce dernier s'étant majorée : le kyste a grossi, il est douloureux à l'examen.

Les poussées vasomotrices sont maintenant quotidiennes. Souvent uniques dans la journée, elles surviennent parfois 4 à 5 fois par jour, sans que l'on puisse mettre en évidence de facteur favorisant particulier. Elles sont spontanées, déclenchées par un souci, par l'absorption d'un peu de liquide.

D'autre part, la malade présente de petites poussées de dyspnée difficile à analyser, pouvant correspondre à des crises asthmatiformes, telles que l'on peut en rencontrer dans le syndrome de BJORK.

A l'examen, malade dyspneïque, légèrement cyanosée, avec veines jugulaires turgescents.

Une radiographie pulmonaire pratiquée ne montre rien de particulier, si ce n'est une discrète surcharge des deux hiles.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire ne met en évidence qu'une tachycardie modérée, avec un éclat des bruits cardiaques. Pas de signes d'insuffisance cardiaque mis à part la dyspnée signalée plus haut.

La tension artérielle est basse à 12 - 7, mais la malade a eu davantage, 15, 16 pour la maxima dit son médecin traitant, et cette tension n'a jamais été mesurée au cours d'une poussée vaso-motrice.

A signaler une petite infection à bacille Gram négatif, avec leucocyturie et pyurie légère.

Rien de particulier pour les autres appareils, la numération formule sanguine est normale, en rapport avec l'infection urinaire. La vitesse de Sédimentation est à 26 et 65.

On intervient le 25 avril 1968 pour kyste ovarien droit en cours de torsion. La parotomie médiane sous-ombilicale qui permet de découvrir une volumineuse tumeur de l'ovaire droit.

Cette tumeur est arrondie, de surface régulière, dépourvue de végétation, de coloration blanchâtre, de consistance ferme.

A la coupe, elle se présente comme une masse solide, creusée de cavités à parois lisses, dans lesquelles existe une masse d'aspect encéphaloïde.

Cette tumeur est envoyée à l'exa-

men anatomo-pathologique.

L'incision de l'abdomen permet de vérifier l'intégrité macroscopique des dernières anses grêles, et l'exploration manuelle de la face antérieure du foie ne révèle l'existence d'aucune empreinte métastatique.

COMPTE-RENDU DE L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Tumeur de 800 grs, mesurant 16 x 14 x 7 cms, qui montre un aspect mi-kystique, mi-solide à la coupe.

On y trouve un liquide hémorragique, des zones blanchâtres encéphaloïdes. On ne voit pas de végétation externe.

Après coloration histo-chimique, les îlots cellulaires pleins, situés en périphérie des cellules du tube digestif s'avèrent extrêmement riches en cellules argentaffines de KULTZCHITZKY.

Les cavités précédemment décrites sont limitées par un revêtement cylindrique, simple, de type intestinal. Ces cellules reposent sur un tissu lâche. Ce tissu est presque entièrement envahi par une prolifération de cellules à disposition lobulaire ou trabéculaire. Les massifs tumoraux sont formés d'éléments polyédriques ou allongés au centre, palissadiques en périphérie. Ces éléments possèdent un cytoplasme clair, acido-phile, un noyau arrondi ou ovalaire.

Par endroit, les lobules tumoraux sont creusés de petites cavités autour desquelles les cellules se disposent en rosette. Ailleurs, ces mêmes cellules semblent s'organiser autour d'un axe conjonctivo-vasculaire. Ces aspects déjà assez caractéristiques d'un

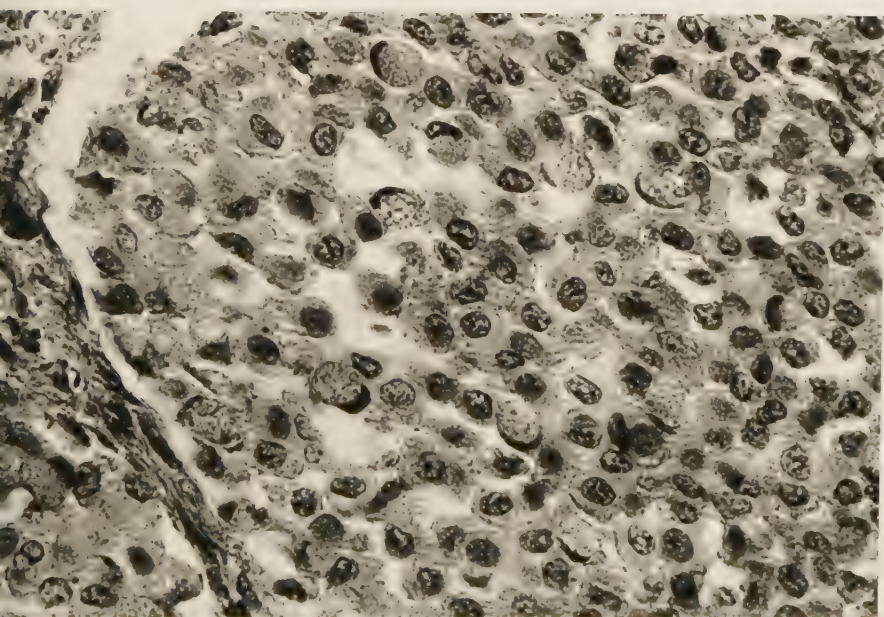
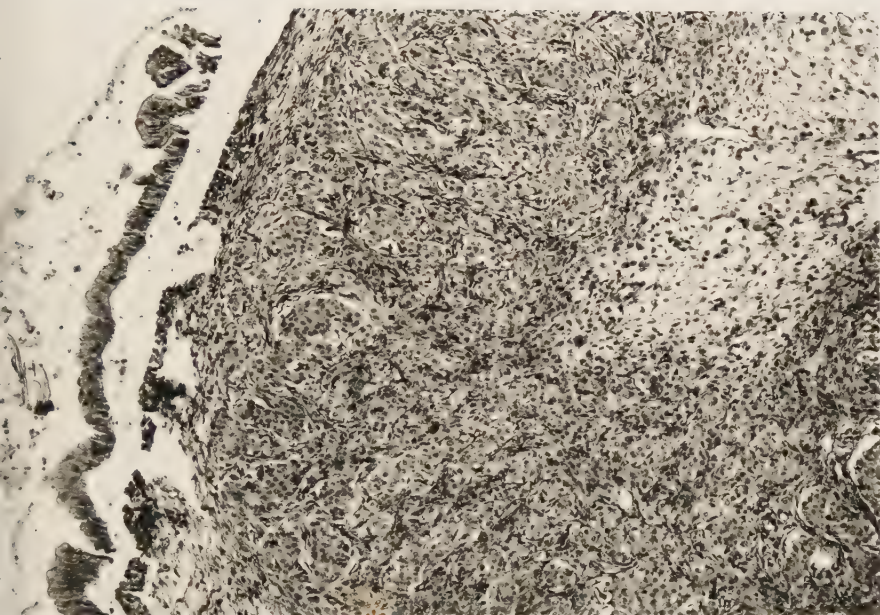
carcinoïde sont d'ailleurs confirmés par l'existence de granulations argentaffines après coloration aux sels d'argent.

La distribution des grains dans les cellules est extrêmement variable. En effet certaines en sont littéralement bourrées, en forme de motte, d'autres au contraire n'en renferment que très peu. Dans ce dernier cas, ils sont minuscules, dispersés en poussière.

Cette tumeur peut donc être considérée comme un tératome, mais étant donné l'importance de la composante en cellules argentaffines elle doit être classée dans le cadre des carcinoïdes.

Photo N° 1 - La tumeur à cellules argentaffines est étroitement accolée à un revêtement cylindrique intestinal (à gauche de la photographie). A noter la disposition cordonnale fréquente des cellules tumorales.
Hématine -éosine-safran
Agrandissement : 150

Photo N° 2 - A plus fort grandissement, la disposition des cellules sous une forme cordonnale apparaît. Le halo de grains argentaffines après coloration de type Masson circonscrit d'assez nombreuses cellules tumorales. (Coloration des cellules argentaffines selon P. MASSON).
Grandissement 400.



DISCUSSION DE CETTE OBSERVATION

Pour être rigoureuse, elle doit être menée sur trois points.

D'abord, s'agit-il d'une tumeur argentaffine ?

Plusieurs éléments permettent de l'affirmer.

La clinique, en tout premier lieu, en mettant en évidence une élévation de sa sécrétion endocrine : flush, diarrhées, dyspnée. Les signes principaux d'un syndrome d'hypersécrétion de sérotonine se trouvent réunis dans notre observation. Seule l'atteinte cardiaque classiquement retrouvée n'a pu être objectivée et nous avons seulement une tachycardie modérée.

D'autre part, l'examen histologique est formel dans sa description. Nous avons bien là une tumeur avec cellules argentaffines organisées autour d'un axe conjonctivo-vasculaire.

L'existence d'une telle tumeur sur un dysembryome, avec présence de cellules de KULTZCHITZKY - MASSON dans ce dysembryome est également un élément caractéristique.

Dans un second temps il faut affirmer le caractère primitif d'une telle tumeur.

L'intervention a permis de vérifier l'intégrité macroscopique des dernières anses grêles et l'on peut croire à l'absence de tumeur intestinale.

Cependant, huit mois après l'intervention, la majoration des troubles

digestifs avec alternance de diarrhée - subocclusion a nécessité un examen radiographique.

Un cliché vertical de l'abdomen sans préparation, montre de nombreuses petites images hydroaériques relativement discrètes du grêle au 1/3 moyen de l'abdomen.

Une tentative de transit du grêle met en évidence au cours de deux sériographies centrées sur le genu inférius et le haut jéjunum, deux images d'empreinte souple, assez régulièrement arrondies, évoquant la présence de tuméfactions pariétales.

Ces images doivent-elles être interprétées comme des métastases carcinoïdiennes ?

Nous ne le pensons pas, car c'est là une localisation assez exceptionnelle, de ces tumeurs, celles-ci siégeant comme nous l'avons dit plus haut au niveau de l'iléon terminal et de la valvule de BAUHIN.

De plus, l'anatomo pathologie en nous décrivant une tumeur carcinoïdienne développée sur un tératome signe de façon absolue son caractère primitif.

Enfin, cette tumeur est-elle en rapport avec le syndrome clinique observé ?

L'anatomo-pathologie apporte la certitude que l'on n'avait qu'à peine entrevu cliniquement devant la rareté d'un tel syndrome.

C'est le compte-rendu de cet examen qui nous a amené à étudier plus spécialement ce cas et à demander, hélas après intervention, le seul dosage de sérotonine que nous ayons pour cette observation.

Ce taux (sous forme de 5 HIAA) est à 6,2 mg p. 1000, soit pour 1.450 cc. de diurèse environ 9 mg./24 h.

Situé à la limite supérieure de la normale (3 - 4 mg./24 h.) ce taux n'est pas franchement pathologique et en tous cas pas en rapport avec ceux de l'observation de Mme J..... atteinte d'un carcinoïde du grêle. Il faut cependant rappeler qu'il a été prescrit dans les mois qui ont suivi immédiatement l'ablation de la tumeur ovarienne.

Mais il n'est pas vraiment normal. Faut-il évoquer une métastase hépatique profonde passée inaperçue ? C'est vraisemblable.

Dans les mois qui ont suivi l'intervention, un mieux net est ressenti, en particulier pas ou rarement de crises vasomotrices.

Cependant, l'asthénie reste et même s'accroît. Puis la malade a quelques poussées de flush assez espacées.

Les troubles intestinaux, un moment amendés, ont repris et on a, à deux reprises, huit mois après l'intervention, une alternance diarrhée - sub-occlusion.

Cette malade devait décéder près d'un an après son intervention, très vraisemblablement d'une métastase hépatique. La réapparition de certains signes du syndrome de BJORK, une hépato-mégalie très importante, tant clinique que radiologique, semblent l'affirmer.

Une radiographie pulmonaire, peu de temps avant le décès, notait en effet une opacité dense de la moitié inférieure du

champ pulmonaire droit à convexité supérieure régulière, hépatique probablement.

Nous pouvons donc conclure à un carcinoïde primitif de l'ovaire avec métastase hépatique.

Il faut souligner l'intérêt de ce cas de carcinoïde ovarien du point de vue théorique. C'est un carcinoïde primitif, sur dysembryome simplifié, puisque nous avons eu la chance de rencontrer à la fois le carcinoïde et la tumeur dysembryoplasique.

Il n'est pas exclu que dans certains cas ce dysembryome ait disparu, détruit par la tumeur argentaffine, exactement comme dans le goitre ovarien, il n'est pas rare de ne pas retrouver le dysembryome qui en est l'origine. La localisation extra-intestinale ne nuit pas à la production du syndrome clinique.

Les rapports entre les cellules de CIACCIO-MASSON et le système lymphatique restent d'une interprétation difficile en dehors de leur localisation normale (plexus d'AUERBACH). L'existence de plexus homologues dans le dysembryome a été récemment démontrée (LAGARDE R. C. R. Société de Biologie - 1964)

Du point de vue pratique, il apparaît de plus en plus utile avant d'opérer une tumeur de l'ovaire de pratiquer un examen biologique complet. En effet, beaucoup de ces tumeurs secrètent :

- soit sécrétion de signification mâle, dite de première poussée

- soit sécrétion de signification femelle, dite de seconde poussée

- soit sécrétion de substances inattendues : hormone thyroïdienne et ici 5 HIAA.

L'association d'une tumeur ovarienne et de diarrhée doit inciter en premier lieu à pratiquer un dosage de 5 HIAA.

Enfin lorsqu'une telle tumeur est découverte, il est très important d'examiner le parenchyme hépatique. Étant donné la lenteur habituelle de l'évolution des métastases, la gravité croissante du syndrome de BJORK et l'absence fréquente d'autres métastases que celles hépatiques, il pourrait sembler justifié d'envisager la chirurgie de ces métastases.

Le traitement médical, de son côté, n'apporte guère de résultat.

III - CYCLE DE LA SEROTONINE

Application physiologique et pathologique

Selon GEFFROY (22) les cellules carcinoïdiennes peuvent produire au moins deux composés actifs sur la pression artérielle et les muscles lisses de l'intestin et des bronches : la sérotonine et la bradykinine.

LA SEROTONINE :

La sérotonine ou 5 hydroxytryptamine a été identifiée dans le sérum par RAPPORT en 1949.

D'autre part, l'entéramine trouvée par ERSPAMER dans les voies digestives de nombreuses variétés de vertébrés et d'invertébrés est reconnue comme étant la 5 hydroxytryptamine.

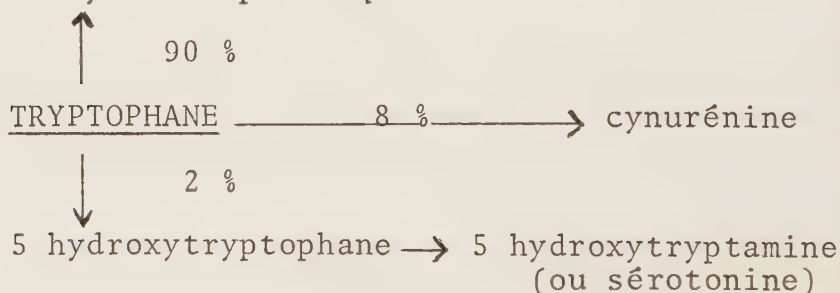
L'isolement de ce produit a permis l'étude de ses mécanismes d'action.

La synthèse en a été réalisée par HAMLIN et FISCHER en 1951.

La sérotonine est synthétisée dans l'organisme à partir du Tryptophane, acide aminé indispensable. L'homme et les animaux ne peuvent en effectuer la synthèse et son origine est uniquement alimentaire.

Si, chez l'individu normal, la chaîne de dégradation qui conduit, après hydroxydation et décarboxylation du tryptophane, à la sérotonine est quantitativement peu importante (2 % du tryptophane absorbé), elle revêt cependant un grand intérêt du fait de l'activité physiologique de la 5 hydroxytryptamine ou sérotonine.

Biosynthèse protéique



La 5 hydroxytryptamine sécrétée normalement par certaines cellules de l'intestin ou cellules de KULTZCHITZKY, est déversée dans le sang sous l'influence de la digestion où elle est reprise par les plaquettes qui la protègent de la destruction enzymatique. On peut la retrouver dans le système nerveux et en particulier dans l'hypothalamus (49).

La sérotonine ou 5 hydroxytryptamine dérivé du tryptophane par hydroxy-

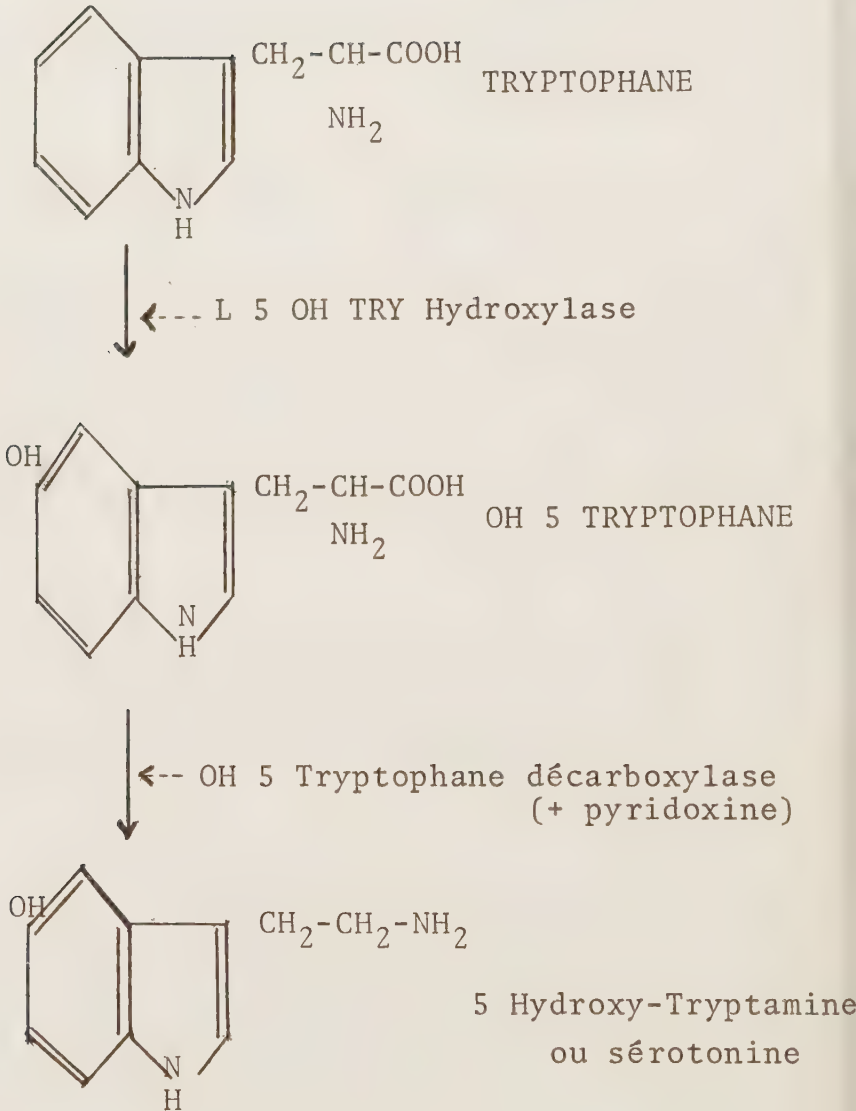
lation et décarboxylation.

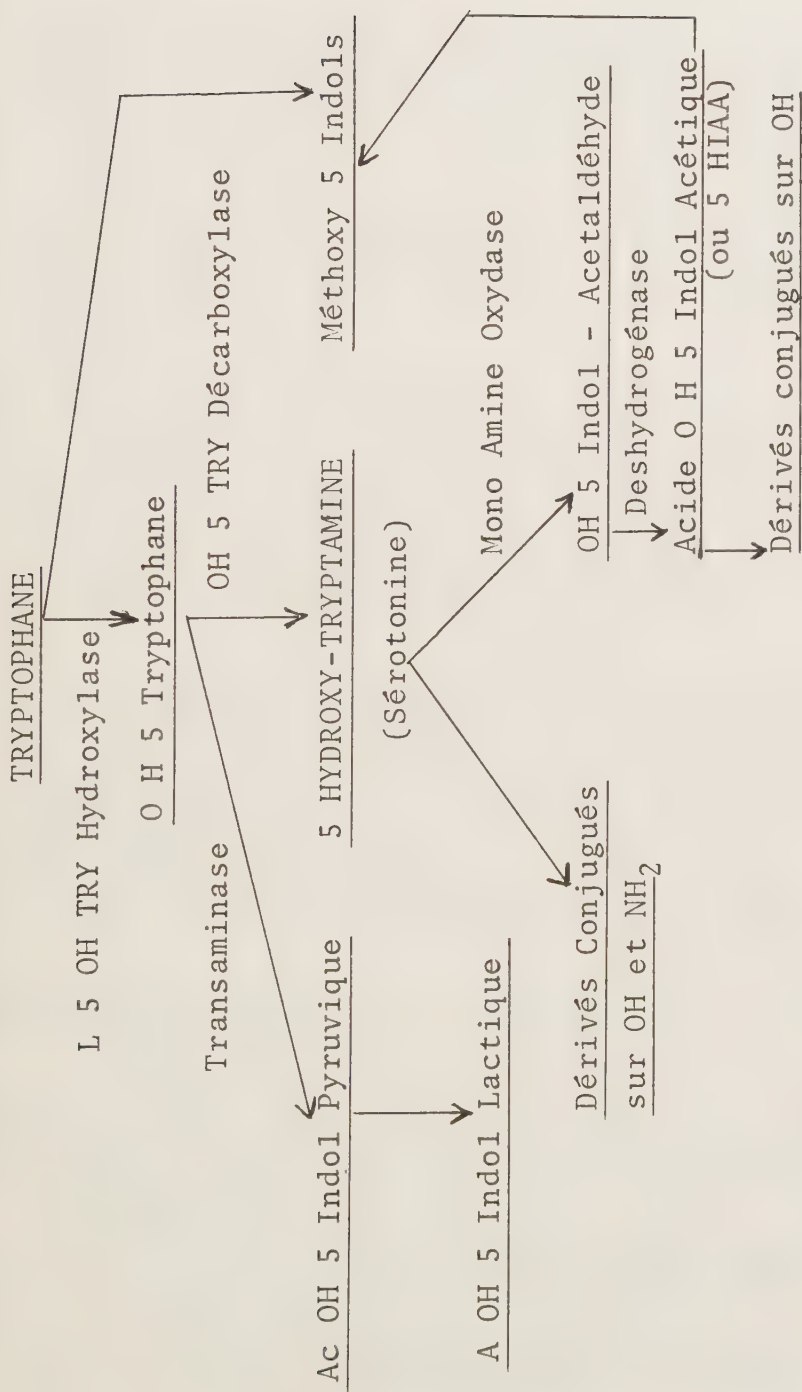
La première réaction est due à une hydroxylase spécifique : la tryptophane 5 hydroxylase ou L 5 O H tryptophane hydroxylase. On ne la trouve qu'au niveau des cellules de KULTSCHITZKY-MASSON et dans le système nerveux.

C'est la haute spécificité de cette réaction qui limite la synthèse de la sérotonine.

La décarboxylation se produit grâce à une décarboxylase active sur tous les L amino acides aromatiques, qui existe dans presque tous les tissus de mammifères, cellules de KULTCHITZKY-MASSON, cerveau, foie, poumons, reins, rate, mastocytes, et participe donc à la synthèse de nombreux autres composés tels que les catécholamines et l'histamine.

Le contraste entre la rareté et la spécificité de l'hydroxylase d'une part, l'abondance de la décarboxylase d'autre part, fait que la 5 hydroxytryptamine est très peu abondante dans les tissus et pratiquement indécélable dans le sang des sujets normaux (22).





Le catabolisme de la sérotonine est assuré en majeure partie par une mono amino oxydase qui par désamination oxydative la transforme en acide 5 hydroxy-indol-acétique (5 HIAA).

Selon MOUCHET (34), cette action aurait lieu pour les 2/3 au niveau du poumon et pour l'autre 1/3 au niveau du système nerveux de la rate et surtout du foie.

La sérotonine est alors éliminée par les urines sous forme de sérotonine libre (5 à 9 p. 100) et sous forme de 5 HIAA, 2 à 8 mg/24 heures chez les sujets normaux.

ACTION DE LA SEROTONINE

L'action de la 5 hydroxy-tryptamine au niveau du système cardio-vasculaire est essentiellement une action vaso-constrictive. Cependant cette action dépend de la dose, avec possibilité d'effets opposés rappelant l'inversion d'action de l'adrénaline (2). Elle dépend également du mode d'administration et de l'état des organes effecteurs.

Selon PAGE et MACCUBIN la réponse du système cardio-vasculaire à la sérotonine se ferait en trois étapes.

D'abord une baisse de la pression artérielle due à un effet cardio-modérateur.

Ensuite une vasoconstriction et une hypertension à point de départ vasculaire périphérique.

Enfin une vaso-dilatation secondaire très importante.

L'action sur le muscle lisse de l'intestin est une contraction.

NARAYANAN (35) a montré expérimentalement que la 5 hydroxy-tryptamine provoque la contraction du muscle longitudinal d'iléon isolé de cobaye. L'Atropine et le lysergide empêchent l'action de la 5 hydroxy-tryptamine sur l'intestin, mais cet antagonisme n'est pas tout à fait total, même aux doses élevées.

L'injection de sérotonine ou de son précurseur le 5 hydroxy-tryptophane en intraveineux chez l'homme provoque une colique et une évacuation intestinale. Il y a de fortes présomptions pour que la 5 hydroxytryptamine joue un rôle dans les mouvements péristaltiques.

DAVIDSON (1957) provoque par 0,5 à 3 mg de sérotonine I.V. des douleurs gastriques et intestinales intenses, des nausées et des vomissements. Mais l'injection de sérotonine n'a jamais provoqué le flush du syndrome carcinoïde.

L'action sur les muscles des bronches est également constrictive.

Chez l'homme, l'injection I.V. de sérotonine provoque une hyperpnée suivie d'une apnée.

Chez les asthmatiques, les aérosols de sérotonine déclenchent une crise de dyspnée, de type asthmatiforme avec bronchoconstriction.

Au niveau du système nerveux, l'action est imparfaitement connue.

Si théoriquement la 5 hydroxytryp-

tamine ne franchit pas la barrière hémoméningée, on admet un certain passage lors de son augmentation importante (comme dans le syndrome carcinoïdien).

On aurait alors une inhibition de la transmission synaptique centrale (action qui est contestée par certains dont KOELLA).

On a d'autre part une diminution de l'activité du système nerveux central portant en particulier sur l'activité motrice et le comportement et pouvant s'objectiver à l'enregistrement Electro-Encéphalographique.

C'est l'explication de la lassitude et de la baisse d'activité observée dans le syndrome de BJORK.

Actuellement les travaux portent sur l'étude de l'action des substances psychotropes au niveau du système nerveux central ;

- Inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase
- Alcaloïdes de *Rauwolfia serpentina*
- Antisérotonines.

On a également attribué à la sérotonine un rôle dans la résistance aux radiations (RIXON) et la division cellulaire. Elle interviendrait aussi dans la production de phénomènes d'allergie et d'anaphylaxie.

En pathologie, les perturbations les plus importantes du métabolisme du tryptophane sont rencontrées d'une part dans les carcinoïdoses où la voie de la sérotonine

devient prépondérante, d'autre part dans la phénylcétonurie où elle est au contraire largement déficitaire.

Le caractère de maladie métabolique du syndrome carcinoïdien apparaît par la mise en évidence d'une déviation du catabolisme normal vers la voie de la sérotonine qui devient largement prédominante (de 2 à 60 p. 100 parfois du tryptophane ingéré).

L'organisme se trouve alors inondé par les dérivés hydroxy 5 indoliques, alors que la biosynthèse des protéines qui exigent du tryptophane, et la voie de la cynurénine (et donc de la vit. PP) sont largement déficitaires.

Les deux derniers troubles expliquent certains aspects cliniques (dénutrition, accidents cutanés) alors que l'hyperproduction de sérotonine paraît responsable des phénomènes de flush et des accidents digestifs. Certains auteurs déniaient à la sérotonine une activité pathologique directe et mettent en cause des peptides du type bradykinine et kallidine, à la lueur des résultats expérimentaux.

Cette théorie aurait en particulier l'avantage d'expliquer certaines lésions cardio-vasculaires des carcinoïdoses difficiles à imputer à la sérotonine, mais qui auraient été reproduite sur l'animal par injection de kinines. Malheureusement, il n'existe pas encore de méthode précise de dosage de ces peptides dans les liquides de l'organisme, permettant de prouver leur taux anormal dans les carcinoïdoses.

Par contre, on peut par des techniques biochimiques explorer les métabolis-

mes de la sérotonine.

La sérotonine est dégradée principalement par la mono-amine-oxydase, en acide 5 hydroxyindole acetique (5 HIAA).

Pour déceler une hypersécrétion de sérotonine, deux dosages sont possibles : celui de la sérotonine sanguine et celui du 5 HIAA urinaire.

1°/ - DOSAGE DE LA SEROTONINE SANGUINE ET URINAIRE

Relativement délicat et nécessitant un appareillage couteux.

La faiblesse de la sérotoninémie normale (0,1 à 0,5 μ g/ml) et les risques d'interférence d'autres composés cycliques obligent à recourir à des méthodes spectrofluorométriques.

En effet, seuls les dérivés hydroxylés en 5 présentent la propriété de voir de fluorescence "déplacé" vers les fortes longueurs d'ondes en milieu très acide (de 330 à 540 m μ). DREUX a également mis au point une méthode de dosage de la sérotonine dans l'urine révélant des taux normaux chez l'adulte de 160 ± 80 μ g/24h).

Il existerait des carcinoïdes peu sécrétants ou seule la sérotonine urinaire est nettement augmentée alors que les taux sanguins sont sub-normaux et le 5 HIAA urinaire peu supérieur aux valeurs habituelles.

2°/ - DOSAGE DE L'ACIDE HYDROXY - 5 indole acétique urinaire (5 HIAA)

Premier métabolite de la séroto-

nine qu'on ait pu doser grâce à sa concentration urinaire relativement élevée, le 5 HIAA présente un intérêt pour le dépistage systématique de la carcinoïdose.

L'excrétion normale du 5 HIAA est inférieure à 8 mg/24 h .

Si on peut considérer avec GEFROY que des valeurs supérieures à 50 mg/24 h sont associées presque toujours à un syndrome carcinoïdien typique, il n'est pas rare que des carcinoïdes peu sécrétants conduisent à des valeurs sub-normales de 20 - 30 mg/24 h, ce qui limite un peu la valeur de ce dosage pratiqué seul.

La valeur pronostique du taux de 5 HIAA est sujette à caution, les éliminations journalières étant assez irrégulières. Cependant, une augmentation progressive est un signe d'aggravation et un taux supérieur à 100 mg/24 h paraît en rapport avec l'existence de métastases (foie - ganglions mésentériques le plus souvent).

D'autre part, la chromatographie sur papier ou en couche mince permet de rechercher la présence des divers métabolites hydroxy 5 indoles autres que le 5 HIAA, et ainsi de compléter les renseignements de la spectrophotométrie.

3°/ - EXPLORATION FONCTIONNELLE

L'épreuve de charge en tryptophane n'est intéressante que pour la recherche d'une éventuelle avitaminose B6 dans les cas complexes (BARJON, CRASTES de PAULET, FLANDRE - 1962).

LA BRADYKININE :

La Bradykinine, peptide formé de neuf aminoacides et deux autres peptides apparentés : la lysyl-bradykinine et la méthionyl-lysyl-bradykinine, forme le groupe des "plasmakinines" composés fortement hypotenseurs qui provoquent en outre la contraction des muscles lisses de l'utérus, de l'intestin, des bronches.

Arg - Pro - Pro - Gly - Phe - Set - Pro -
Phe - Arg - Bradykinine

Ces kinines sont produites par l'action sur des protéines sanguines mal identifiées, appartenant au groupe des alpha 2 globulines, d'enzymes très divers : trypsine, plasmine, estérase du venin de serpent, "facteurs hypotenseurs" de l'urine, de la salive, du pancréas.

Les plasmakinines sont normalement rapidement hydrolysées par des enzymes très actifs, et ne jouent donc qu'un rôle local : vaso-dilatation sécrétoire des glandes salivaires et pancréatiques, inflammation, localisées.

On sait cependant qu'une libération de plasmakinine dans le milieu intérieur joue un rôle certain dans le choc traumatique.

De nombreux auteurs, dont GEFROY (22), avaient remarqué que dans les tumeurs carcinoïdiennes, il existait parfois une discordance entre la sécrétoire de sérotonine et l'intensité des signes fonctionnels. En 1962, ROBERTSON (42) supposait l'intervention de facteurs du type plasmakinine. En 1964, OATES et COLL (37) démontraient que

les métastases hépatiques des tumeurs carcinoïdes renferment une Kallicréine catalysant la formation d'une plasmakinine, laquelle est retrouvée dans le torrent circulatoire au moment des accidents vaso-moteurs.

In vitro, le peptide produit par cette Kallicréine est identifié comme une lysyl-bradykinine (MELMON et COLL en 1965).

Ainsi, si la diarrhée et les troubles respiratoires peuvent être attribués en partie à la sécrétion de sérotonine par la tumeur et les métastases éventuelles, le flush et les troubles cardiaques qui dominent le tableau clinique ne semblent pas en dépendre, au moins directement.

La bradykinine injectée par voie I.V. à la dose de 0,1 à 1,5 g par kg chez des sujets porteurs d'une tumeur carcinoïde déclenche des troubles vaso-moteurs très comparables au flush spontané tant par son aspect que par son cortège : polupnée, tachycardie et hypotension.

Ainsi, l'activité sécrétoire des tumeurs carcinoïdes semble double à l'heure actuelle. Elle n'est sans doute qu'incomplètement appréciée.

IV - TRAITEMENT

Le point sur cette question a été fait par A. MOUCHET, M. GUIVARC'H et O. VOINC'HET dans une récente publication (34). Nous en rapportons ici l'essentiel.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Il est simple dans sa conception : il faut enlever tout le tissu sécréteur.

Dans les carcinoïdes digestifs il faut pratiquer l'exérèse totale de la masse tumorale, des ganglions envahis et si possible des métastases hépatiques quand on en rencontre.

Dans le cas d'un carcinoïde de l'ovaire, le but est le même. Cependant l'absence de métastase ganglionnaire ramène le problème à la crainte d'une métastase hépatique, après l'ablation totale de l'ovaire atteint. Cette ablation est en règle facile, la tumeur étant bien limitée, sans adhérences ni végétations. Après la ménopause, on complète par une hystérectomie sub-totale alors qu'il convient d'être conservateur avant la ménopause.

On a conseillé l'ablation et l'examen anatomo-pathologique de l'appendice qui est le siège le plus fréquent des carcinoïdes pour pouvoir affirmer le caractère primitif de la lésion ovarienne.

L'intervention chirurgicale doit permettre de vérifier macroscopiquement l'intégrité de l'intestin grêle, du foie et l'absence d'adénopathie suspecte.

Dans le cas rare où l'excérèse est incomplète ou irréalisable, on envisage le traitement médical. De même si, après intervention, on a une réapparition du syndrome ce qui signe une métastase, hépatique presque toujours.

TRAITEMENT MEDICAL

Ce traitement est seulement palliatif. Il doit d'une part s'opposer à l'action de la sérotonine dans l'organisme, d'autre part pallier aux désordres provoqués.

A - Les Antisérotonines :

Ces médicaments ont pour but de bloquer la déviation du métabolisme du tryptophane dans la carcinoïdose à un échelon non pathogène, avant la synthèse de la sérotonine.

1°/ - Les inhibiteurs de la décarboxylase.
Leur action est décevante.

- l'acide acétique -

Pour SANDLER (44) il a un effet clinique peu net et une action biologique incertaine.

- 1'alpha Méthyl Dopa -

SJOERDSMA (49) l'a essayé à la dose de 5 à 6 mg par jour pendant 5 à 6 semaines.

Ce médicament entraînerait un effondrement du taux 5 HIAA et une augmentation en rapport du précurseur de la sérotonine, le 5 hydroxy-tryptophane dont l'excrétion urinaire se majore 5 à 6 fois . Par contre, l'action sur le flush et la diarrhée semble très minime. GEFFROY (23) en 1962, ne retrouve pas l'effet inhibiteur sur le métabolisme de la sérotonine. Il est vrai que les effets hypotenseurs l'obligent à interrompre ce traitement.

2°/ - Les anti-sérotonines compétitives.

- acide lysergique diéthylamide : LSD

C'est un antagoniste de la sérotonine au niveau du muscle lisse in vitro. Il provoque en fait une aggravation du flush et du bronchospasme chez un sujet ayant un syndrome carcinoïde. PLANCHE (39 bis) note une action importante pour ce produit. Il rappelle que cette substance, connue pour ses effets hallucinogènes, fut utilisée comme substance standard lors de l'évaluation du pouvoir antisérotonine d'autres corps.

- U.L.M. 491 ou méthylsergide : c'est un médicament utilisé par de nombreux auteurs.

PEART-ROBERTSON notent avec 36 mg par jour, la disparition complète de la diarrhée chez 3 malades, la rétrocession incomplète du flush et l'interruption des troubles vasomoteurs en cours par l'injection I.V. de 0,5 mg de Méthylsergide (DESERNIL).

DUBACH, RAVINA, BARJON obtiennent une disparition ou une diminution de la diarrhée sans modification du flush.

Selon PLANCHE, le rythme cardiaque et la respiration ne sont pas modifiés de façon importante.

FANCHAMPS et COLL soulignent bien que l'action ocytotique, même minime du méthylsergide doit cependant le faire proscrire chez la femme enceinte.

L'action du méthylsergide sur la diarrhée semble donc constante, par contre, l'effet sur le flush est inconstant.

B - Traitement complémentaire :

Le traitement doit aussi tenter de pallier à la diarrhée et aux conséquences secondaires.

- la carence en Vit. PP est fréquente. On en prescrira à la dose de 12 mg par jour.

- la chlorpromazine comme palliatif de la diarrhée n'a pas donné de bons résultats.

- l'absorption du tryptophane est diminuée par la diarrhée et le tryptophane oral est utilisé pour 60 à 70 p. 100 dans la formation de la sérotonine, ce qui a conduit à proposer un régime sans tryptophane. BARJON n'ayant pas obtenu l'augmentation des 5 HIAA lors d'une charge en tryptophane, il paraît au contraire légitime d'apporter cet acide aminé indispensable, à la dose de 0,5 mg par jour.

Tout récemment KOVEN a utilisé avec succès l'actinomycine D.

Enfin, la vitamine B6 étant indispensable à la formation de la sérotonine, on a proposé de créer une avitaminose B6 par l'isoniazide (300 - 600 mg par jour). Ce n'est là qu'une théorie.

Ce traitement est assez décevant, le plus souvent inactif. Le traitement chirurgical radical est le seul actuellement qui puisse faire espérer une guérison complète.

CONCLUSIONS

Il nous a été donné d'observer un carcinoïde de l'ovaire avec vraisemblablement une métastase hépatique.

Un bref rappel historique nous a démontré à la fois le caractère très actuel de ce sujet et également que les travaux vont dans le sens d'une étude du métabolisme intime de la 5 hydroxytryptamine.

A l'occasion de cette observation, dans un chapitre consacré aux tumeurs argentaffines nous avons montré les signes principaux des tumeurs carcinoïdes.

Nous avons insisté sur l'étude histologique de ces tumeurs et en particulier sur la chromo-argentaffinité, réaction caractéristique des cellules KULTSCHITZKY-MASSON.

Une observation de carcinoïde du grêle avec syndrome de BJORK typique nous a permis la description de ce syndrome en insistant sur ces éléments les plus importants : flush, dyspnée, troubles intestinaux à type de diarrhée, atteinte cardiaque.

Notre observation de carcinoïde

de l'ovaire est au centre de ce travail. L'étude microscopique de l'anatomo-pathologie nous permet d'affirmer le caractère primitif de ce carcinoïde.

La présence de cette tumeur s'accompagne d'un syndrome de BJORK qui sans être complet n'en est pas moins net. Il nous manque un seul argument pour l'affirmer sans contestation possible : c'est le dosage biologique de la sérotoninémie avant l'ablation de la tumeur. Cependant, la clinique et l'interprétation de différents examens nous permettent d'affirmer la réalité de ce syndrome.

Nous avons rappelé dans un chapitre consacré à la sérotonine l'étude du métabolisme du tryptophane et de son dérèglement dans les carcinoïdes.

Au traitement chirurgical, le seul satisfaisant dans ces résultats nous avons adjoint le point actuel du traitement médical.

La rareté de l'association d'un carcinoïde primitif de l'ovaire à un syndrome de BJORK nous fait un devoir de présenter cette observation à l'agrément de nos maîtres.

Vu le 14 juin 1969

Le Doyen :

G. MEYNIEL

Vu le 13 juin 1969

Le Président de Thèse :

H. GERMAIN

Vu et permis d'imprimer

n° M 36/69

le 30 juin 1969

Le Doyen :

G. MEYNIEL

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AGEEV A. K. -
Carcinoïde de l'ovaire. AKUS i Ginek, MOSCOU 1961, 1, 109 - 110.
- 2 - ARNAUD J.L., ARNAUD Ph., LOISY Cl. et KOFMAN J. -
Revue lyonnaise de Médecine. Décembre 1968. T. 17, N° 19
(p 897 - 955).
- 3 - BANCROFT J.H.J., O'BRIEN, D.J. et TICKNER A. -
Syndrome carcinoïde par tumeur carcinoïde de l'ovaire.
brit. med. J., 1964, 2, 5422, 1440 - 1441.
- 4 - BARJON P., CRASTES DE PAULET A. et FLANDRE O. -
Carcinoïde : étude biologique et perspective thérapeutique.
Path et Biol., 1962, 10, 69 - 75.
- 5 - BAYER O., KOLMAR D., et DOUKAS CH. -
Genèse des modifications des valvules cardiaques dans le
syndrome carcinoïde. 1 cas de cancer de l'ovaire avec défaut
tricuspïdien et pulmonaire sans gradient de sérotonine au pas-
sage à travers les poumons. Dtsch. med. Wschr., 1966, 91,
27, 1217 - 1224.
- 6 - BETSON J.R. et GOLDEN M. L. -
Primary argentaffin carcinoma (carcinoid) arising in ovarian
teratoma (2 cases). Amer. J. Obstet. Gynec., 1959 77,
1345 - 1350.

- 7 - BLACKWELL, W.J., DOCKERTY, M.B., MASSON, J.C. ET MUSSEY R.D. -
Argentaffin carcinoma (carcinoid tumor) arising in ovarian dermoid cyst. Amer. J. Obstet. Gynec. 1946, 51, 575 - 577.
- 8 - BLONDIN, S., LUBETZKI, J. et MASSON, B -
Tumeur carcinoïde du jéjunum avec métastase hépatique. Une maladie endocrino-métabolique : le carcinoïde de Waldenstrom. Mém. Acad. Chir., 1960, 86, 724 - 727.
- 9 - CHATTERJER, HEATHER -
American Journal of Médecine - 1968, 45, 4, P. 643 - 648
- 10 - DELAGE J., ROUSSELOT J., HOLLANDER -
Annales d'Anatomie pathologique Tome II, n°1 - 1957.
- 11 - DELAGE J., GEORGALAS G. : Etude anatomo-clinique d'un cas de syndrome de BJORK. Annales d'Anatomie pathologique - Tome III, n° 3, 1958 (P. 435 - 446).
- 12 - DEPARIS, M., SONS, C. H., MANIGAN, G. et SARRAZIN, A. -
Les carcinoïdoses sécrétantes d'origine bronchique. presse méd., 1962, 70, 1261.
- 13 - DETRIS Ph., -
Les tumeurs argentaffines à activité endocrinienne. Presse médicale - n° 49, 20 juin 1956.
- 14 - DREUX -
Déviations pathologiques du Métabolisme du Tryptophane. Ann. Biol. Clin. 1968, 26, 1-2, 57 - 72.
- 15 - DUBACH, U. C., et GSEL'L, O. R. -
Carcinoïd syndrome. Effective symptomatic treatment. Amer. Heart J., 1963, 65, 425.
- 16 - ELLIS, J.D.
Syndrome carcinoïde venant d'une tumeur argentaffine primitive de l'ovaire. Proc. roy. Soc. med., 1965, 58, 237.
- 17 - EVANS, R. W., HARRIS, H. R. et Mc DOUGALL, G. D. M. -
Argentaffin carcinoma of ovary (carcinoid tumor). J. Clin. Path., 1959, 12, 183-187.

- 18 - FALKMER, S. -
Argentaffin carcionma (carcinoid) occuring in begin cystic teratoma of ovary. Cancer (Philad.), 1956, 9, 727 - 730.
- 19 - FONTAINE, R., BOLLACH, Cl. DELAGE, J. et KUHLMANN, N. -
Carcinoïde de l'intestin grêle avec métastase hépatique et syndrome de Bjork. Press. méd., 1960, 68, 2257.
- 20 - FONTAN, M. et CARIDROIT, M. +
La séroline. Lille Méd., 1962, 7, 743.
- 21 - GABRILOVE, J.L.C. -
Carcinoid in stomach tissue within an ovarian dermaoïd. Arch. Path. (Chicago), 1941, 31, 508 - 509.
- 22 - GEFFROY, Y. et Coll. -
Traitement du carcinoïde du grêle. Rev. Prat. (PARIS), 1967, 17, 727 - 746.
- 23 - GEOFFROY, Y., CARTIER, P., LEMOINE, P., FOLLET, J., MOLANDRI, C. et LEGRAND, M. -
Essai de l'alpha méthyl dopa dans un cas de carcinoïdose. Path. et Biol. 1962, 10, 75.
- 24 - GRAHAM, J.R., HOWARD, I., SUBY, H.I., LECOMPTE P.R. et SADOWSLY, N.L. -
Fibrotic discorders associated with méthylsergide therapy for headache. New Engl. J. Med., 1960, 263, 1273 - 1277.
- 25 - GUEDJ, LAFFARGUE, MANNOIN et PIERI -
Carcinoïdes primitifs de l'ovaire. Bull. Ass. franç. Cancer, 1958, 45, 266 - 272.
- 26 - HARTZ, P.H. -
Geant cystic arrhenoblastome of ovary containing endodermal epithelium and carcinoïd. Amer. J. Path., 1945, 21, 1167.
- 27 - HUGHESDON, P.E. -
Stuma ovarii with associated fibro-adenoma. J. Path. Bact., 1955, 70, 240 - 242.
- 28 - KELLEY, R.R. et SCULLY, R.E. -
Cancer developping in dermoïd cystitis of the ovary Cancer (Philad.), 1961, 14, 989 - 999.

- 29 - KEPHART, S.B., JACKSON, G.E. et GAYLOR, H.D. -
Argentaffinoma (carcinoïd) in benign cystic ovarian teratoma ;
report of case. Obstet. and Gynec., 1960, 15, 93 - 96.
- 30 - KOVEN, B.J., DOLLINGER, M.R. et NADEL, M.S. -
Response to actinomycin D of malignant carcinoïd arising in
an ovarian teratoma. Amer. J. Obstet. Gynec., 1968, 101,
267 - 278.
- 31 - LEGER, L., CACHIN, M., DETRIE, Ph. et PERGOLA, F. -
Tumeur carcinoïde de l'intestin grêle avec métastase hépatique.
Mén. Acad. Chir., 1961, 87, 270 - 273.
- 32 - MARTIN, J.F., FEROLDI, J. et CABANNE, F. -
Les carcinoïdes de l'ovaire. Ann. Anat. Path., 1956, 1, 19.
- 33 - MITCHELL, N. et DIAMOND, B. -
Argentaffin tumor occuring in benign cystic teratoma of the
ovary. Cancer (Philad.), 1949, 2, 799-802.
- 34 - MOUCHET A., GUIVARC'H M. et VOINCHET Odile -
Journal de Chirurgie (Paris) Janvier 1969 T. 97, n° 1 (P. 9-28).
- 35 - NARAYANAN -
Contribution à l'Etude du mécanisme d'action du phénomène de
tachyphylaxie des dérivés indoliques. Thèse 1963, Paris.
- 36 - NISSEN, E.D. -
Secretory mammary tissue arising within a benign cystic
teratoma of the ovary during pregnancy. Amer. J. Obstet.
Gynec., 1959, 77, 663-666.
- 37 - OATES, J.A., MELMON, K., SJOERDSMA, A., GILLESPIE, L. et
MASON, D.T. -
Release of a kinin peptide in the carcinoïd syndrome.
Lancet, 1964, 1, 514-517.
- 38 - PAGES, A. -
Les tumeurs carcinoïdes. Bilan Biol. Méd. (Paris), 1957, 56,
421-454.

- 39 - PEART, W.S. et ROCHERTSON, J.L.S. -
The effect of a seretoneine antagonist in carcinoïd disease.
Lancet, 1961, 2, 1172.
- 39 bis - PLANCHE J.J. -
Migraine et Sérotonine. Thèse Médecine (Clermont-Ferrand),
1965.
- 40 - RAVINA, A. -
La serotonine et ses antagonistes. Press. Méd. 1962, 33, 1616.
- 41 - ROBERTS, W.C. et SJOERDSMA, A. -
The cardiac disease associated with carcinoïd syndrome
(carcinoïd heart disease). Amer. J. Med., 1964, 36, 5-34.
- 42 - ROBERTSON, J.L.S., PEART, W.S. et ANDREWS, T.M. -
Mécanisme du flush des carcinoïdes. Quart. J. Med., 1962, 31,
103-123.
- 43 - ROSSI, P., STEVENSON, M., KHAKSAR, P. et BELLET, S. -
Coronary artériosclérosis produced in young dog by prolonged
intraortic infusion of serotonine. Circulat. Res., 1961, 9,
436-440.
- 44 - SANDLER, M., DAVIEZ, A. et RIMINGTON, C. -
Effect of phenyl Acetic acid on carcinoïd syndrome. Lancet,
1959, 2, 318-322.
- 45 - SAUER, W.G., DEARTING, W.H., FLOCK, E.V., WAUGH, J.M., DOCKERTY, M.B.
et ROTH, G.M. -
Functioning carcinoïd tumors. Gastroenterology, 1958, 34,
216-231.
- 46 - SAVIER, C.H. -
Tumeurs carcinoïdes et leurs lésions cardiovasculaires.
Coeur méd. Int., 1962, 1, 211.
- 47 - SJOERDSMA, A., WEISSBACH, H. et UDENFRIEND, S. -
A clinical physiologic and biochemical study of patients with
malignant carcinoïd. Amer J. Med., 1956, 20, 520.
- 48 - SJOERDSMA, A. -
Serotonin. New Engl. J. Med., 1959, 216, 181-187.

- 49 - SJOERDSMA, A., OATES, J.A., ZOLTSMAN, P. et UDENFRIEND, S. -
Serotonin synthetis in carcinoid patients, its inhibition alpha
Méthyl Dopa with measurement of associates increases in urinary
5 Hydroxytryptophan. New Engl. J. Med., 1969, 263, 585-588.
- 50 - STEWART, M.J., WILLIS, R.A. et DESARAM, G.S.W. -
Argentaffin carcinoma arising in ovarian teratomas (areport of
2 cases). J. Path. Bact., 1939, 49, 207.
- 51 - THORSON, A., BJORCK, G., BJORKMAN, G. et WALDENSTROM, J. -
Malignant carcinoid of the intestine with métastases to
the liver valvular disease of the right side of the heart
(pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal
defects) peripheral vasomotor symptoms bronchoconstriction and
on unusual type of cyanosis. Amer. Heart J., 1954, 47, 795-817.
- 52 - THORSON, A., HANSON, A., PERNOV, B., SODENSTROM, N., WALDENSTROM, J.,
WINBLAD, S. et WULFF, H.B. -
Carcinoid tumour within ovrian teratoma in patient with carci-
noid syndrome clinical picture and metabolic studies before and
after total resection of tumour. Acta Med. scand., 1958, 161,
495-505.
- 53 - TORVIK, A. -
Carcinoid syndrome in primary tumour of ovary : report of case
with extensive peritoneal fibrosis resembling Pick's syndrome.
Acta. Path. microbiol. scand., 1960, 48, 81,88.
- 54 - WALDENSTROM, J. et LJUNGBERG, E. -
Studies on the functional circulatory influence from metasta-
sizing carcinoid. Tumours and their possible relation to
enteramine production. Acta. med. scand., 1955, 152, 292-309.
- 55 - WELTI, J.J., DREUX, C., BONVARLET, A., SAVIER, Ch. et DUHAMEL, J. -
Essai de traitement de deux cas de syndrome carcinoïde par
l'alpha méthyl dopa. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1962, 103, 804.
- 56 - WELTI, J.J., FOUQUET, J., SAVIER, CH.H., GAIS, M., DUHAMEL, J.,
CONTE, M.J., CHRETIEN, J. et FACQUET, J. -
Cardiographie carcinoïde, Bull. Soc. Hôp. Paris, 1962, 113,
810-815.

57 - WILLIAMS, E.D. et SANDLER, M. -

The classification of carcinoïd tumor. Lancet, 1963, 1, 238.

58 - WOLFE, S.A. -

Metastatic carcinoïd tumor of the ovary. Amer. J. Obstet.
Gynec., 1955, 70, 563.

